

Aus der Infektionsabteilung (Prof. Dr. med. M. Alexander)
der Medizinischen Klinik im Krankenhaus Westend
an der Freien Universität Berlin

Verlaufskontrollen der
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
zu anderen Transaminasen und zum
Bromthaleintest während und nach
akuter Virushepatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrike Schicker
aus Tirschenreuth

1975

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Infektionsabteilung (Prof. Dr. med. M. Alexander)
der Medizinischen Klinik im Krankenhaus Westend
an der Freien Universität Berlin

Verlaufskontrollen der
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
zu anderen Transaminasen und zum
Bromthaleintest während und nach
akuter Virushepatitis

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Ulrike Schicker
aus Tirschenreuth

1975

Referent: Prof. Dr. med. Meta Alexander

Korreferent: Prof. Dr. med. Gerhard Palme



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 7. 4. 1976

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Literaturübersicht	2
1.1. Serumenzymdiagnostik	2
1.2. Exogene Belastungsproben	5
2. Problemstellung	8
3. Eigene Untersuchungen	10
3.1. Erschließung der Patienten	10
3.2. Methoden	11
3.3. Eigene Ergebnisse	15
3.3.1. Normalbereiche	15
3.3.2. Korrelation der γ -Glutamyltranspeptidase zu anderen Enzymen und zum Bromthalein-Test	15
3.3.3. Einlieferung in die Klinik	18
3.3.4. Verlauf	19
3.3.5. Entlassung	24
3.3.6. Nachuntersuchungen	28
4. Diskussion der Ergebnisse	33
5. Zusammenfassung	40
6. Literaturnachweis	42
Lebenslauf	

1. LITERATURÜBERSICHT

1.1. Serumenzymdiagnostik

Allgemein:

Enzyme stellen als hochmolekulare Eiweißkörper wesentliche Bestandteile der zellulären Ultrastruktur dar. Dabei weist jedes Organ eine typische, als "Enzymmuster" bezeichnete Enzymverteilung auf (23). Im Serum kommen plasma-spezifische, aktiv dahin sezernierte Enzyme vor, deren Aktivität im Serum bei Schädigung ihrer Bildungsstätten absinken und plasma-unspezifische, insbesondere Zellenzyme, die bei schädigungsbedingten Permeabilitätsstörungen der Zellen ihrer Herkunftsorgane vermehrt ins Serum einströmen (42).

Mit der Schwere der Einzelzellschädigung nimmt der Anteil mitochondrialer und schwerer extrahierbarer Enzyme im extrazellulären Raum zu (34). Beim ÜB tritt der zellulären Enzyme in das Plasmamilieu kommt es rasch zu unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen der Enzymaktivitäten, bezeichnet als der sogenannte "Soforteffekt". An dieser Phase der strukturellen Veränderungen der Enzymproteine schließt sich die Phase der Enzymverteilung auf den gesamten Extrazellulärraum an. Die letzte Phase ist die eigentliche Enzymelimination, über deren Mechanismus noch keine verbindlichen Aussagen bestehen.

Man unterscheidet:

Sekret-Enzyme

- a) Wirkungsort = Plasma: Gerinnungs-Enzyme, Pseudocholinesterase
- b) Wirkungsort = Verdauungstrakt: α -Amylase, Lipase

Zellenzyme

Transaminasen, Kreatinin-Kinase, Lactat-Dehydrogenase, Glutamat-dehydrogenase, Aldolase.

Beim differentialdiagnostischen Spektrum der Leber unterscheidet man

3 Arten von Leber-Zell-Enzymen (23):

1. Zytoplasmatische Enzyme: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
Lactat-Dehydrogenase (LDH)
= unilokulär
2. Mitochondrale Enzyme: Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)
= unilokulär
3. Zytoplasmatisch-mitochondrale Enzyme: Glutamat-Oxalazetat-
Transaminase (GOT)
70 % mitochondrial
= bilokulär

Exkretionsenzyme, deren Ansteigen im Serum eine Cholestase anzeigt:

1. alkalische Phosphatase (AP)
2. Leucin-Aminopeptidase (LAP)
3. -Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT)

Es besteht eine Korrelation zwischen der Leberzellschädigung und den Enzym-Aktivitäten von GOT, GPT, LDH und GLDH im Serum. Dabei orientieren das Ausmaß der "Verzerrung des Enzymmusters" über den Schweregrad der Zellschädigung und die absoluten Fermentwerte über die Ausbreitung derselben. Je verzerrter das Enzymmuster, um so chronischer der Krankheitsverlauf, je höher die Enzymaktivitäten, desto schwerer die nekrotisierende Zellschädigung.

Ursachen für die Verzerrung der Organmuster im Serum stellen dar:

1. die verschiedenartige Lokalisation der Enzyme in der Zelle
2. die unterschiedlichen Inaktivierungszeiten der Enzyme im Serum
3. die bleibende Änderung von Organ-Enzym-Mustern durch langdauernde Schädigungen
4. die Überlagerung der Enzymmuster verschiedener Organe

Aus dem Ausmaß der Verzerrung kann man daher schließen auf

- a) die Schwere der Einzelschädigung
- b) die Akuität des Krankheitsverlaufes
- c) die Schwere und Dauer der Vorschädigung
- d) die Beteiligung mehrerer Organe am Krankheitsgeschehen.

Während der Inkubationszeit der akuten Hepatitis sind die Enzymaktivitäten im Serum normal. Der Nachweis, daß eine Infektion stattgefunden hat, läßt sich bisher auch durch Enzymbestimmungen nicht führen.

Bereits im Prodromal-Stadium findet sich jedoch ein zunehmender Anstieg der Zell-Enzyme im Serum.

Die Hepatitis stellt die eigentliche Organmanifestation dar: das Enzymmuster im Serum kann nun Hinweise auf das Stadium der Erkrankung geben.

Die Zeit der Rekonvaleszenz zeichnet sich durch das Absinken der Enzymaktivitäten in den Normbereich und das damit verbundene zunehmende Wohlbefinden des Patienten aus.

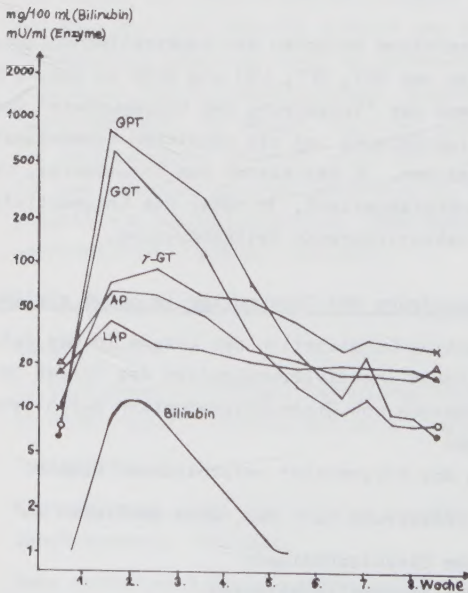


Abb. 4 : Typischer Verlauf von Enzym-Aktivitäten im Serum bei akuter Virus-Hepatitis

1.2. Exogene Belastungsproben

Der Bromsulfaleintest

Von White und Rosenthal 1925 als einfaches chromodiagnostisches Untersuchungsverfahren eingeführt, hat sich dieser Test trotz unterschiedlicher Methodik wegen seiner Leberspezifität und Empfindlichkeit in der klinischen Diagnostik erhalten.

Bei einer Leberparenchymschädigung mit Störung der exkretorischen Funktion wies die Bromsulfofthalein-(Bromthalein-)Probe bis heute die höchste Treffsicherheit auf (23).

Prinzip:

Der Farbstoff verteilt sich zunächst gleichmäßig im Plasmaraum und wird an Plasma-Albumin gebunden. Anschließend wird er zu 80 % aktiv in die Leberzelle aufgenommen und im endoplasmatischen Retikulum mit Glutathion zum großen Teil konjugiert, um schließlich über den galle-sekretorischen Apparat eliminiert zu werden. Bromsulfalein wird ferner von der Skelettmuskulatur in unterschiedlichem Ausmaß aufgenommen und beim Gesunden zu 2 %, beim chronisch Leberkranken bis zu 20 % durch die Niere ausgeschieden. Der enterohepatische Kreislauf beeinflusst den Bromsulfaleinspiegel nicht. Der Farbstoffschwund wird also maßgeblich durch die Durchblutungsgröße der Leber, die Aufnahme- und die biliäre Sekretionskapazität der Leberzellen bestimmt (26).

Durchführung:

Folgende Modifikationen sind möglich und werden angewandt (11): Nach jeweiliger (1-3) intravenöser Applikation von 5 mg Bromsulfalein pro kg Körpergewicht ermittelt man

- a) den sogenannten 45-Minuten-Wert,
d. h. die Farbstoffretention in Prozent der Anfangskonzentration - 2 bis 3 Minuten nach Injektion festgestellt - nach 45 Minuten.
Pathologisch: Retention über 5 % der Anfangskonzentration,
- b) die absolute Bromsulfaleinkonzentration nach 60 Minuten in mg/100 ml Serum.
Pathologisch: Werte über 0,2 mg/100 ml (32, 33, 45).

- c) die absolute Farbstoffkonzentration nach 45 Minuten.
Pathologisch: Werte über 0,4 mg/100 ml (23) bzw. 0,5 mg/100 ml (22).
- d) Beim sogenannten Zweifarbstofftest (62, 63) wird gleichzeitig mit 300 mg Bromsulfalein 100 mg Trypanrot injiziert. Nach 10 Minuten soll aus der Trypanrotkonzentration das Plasmavolumen bestimmt und darauf zum gleichen Zeitpunkt die Bromsulfaleinkonzentration bezogen werden. Nach einer nomographischen Auswertung wird die Exkretionsleistung in Prozent angegeben.
Pathologisch: Jeder Wert unter 100 %.

Bei der Bestimmung der absoluten Bromsulfaleinkonzentration wird sowohl die reine initiale Clearance als auch die Glukuronisierungskapazität der Leberzelle (Entgiftungsfunktion) gemessen (23). Der Lebergesunde hat nach einer Stunde die gesamte injizierte Bromthalein-Menge ausgeschieden (11).

Da die Bestimmung der absoluten Bromsulfaleinkonzentration nach 60 Minuten in mg/100 ml Serum folgende Vorteile gegenüber dem 45-Minuten-Wert bringt:

1. nur 2 Blutentnahmen
2. keine unexakte Bestimmung der Anfangskonzentration
3. die Streuung des Normbereiches ist nach 60 Minuten kleiner (19),

wird sie von uns angewandt.

Die γ -Glutamyl-Transpeptidase

Seit 1913 wurden mehr als 10 Techniken für die Bestimmung dieses Enzyms beschrieben. Manometrische, chromatographische, kolorimetrische und histochemische Methoden kamen zur Anwendung. Sie haben jedoch, ebenso wie die Verwendung von Glutathion als Substrat, nur noch historische Bedeutung.

Glutathion = γ -Glutamyl-cysteinyl-glycin

Als Ausgangspunkt für die klinischen Untersuchungen der γ -GT diente die Feststellung von SZEWCZUK und ORLOWSKI (54), daß im

Blutserum des Menschen und verschiedener Tierarten ein Ferment anwesend ist, welches verschiedene synthetisch erhaltene γ -Glutamyl- α -aminonitrile hydrolysiert. Die weiteren Untersuchungen dieser Autoren hatten das nähere Erkennen der Kinetik dieses Fermentes sowie die Ausarbeitung einer möglichst einfachen Bestimmungsmethode zum Ziel.

In den Jahren 1960 - 1966 wurden laut Angaben in der Literatur folgende synthetische Substrate benutzt (6):

SZEW CZUK und ORLOWSKI	γ -D, L-Glutamyl-Aminopropionitril
ORLOWSKI und SZ.	γ -L-Glutamyl- α -Naphthylamid
GOLDBERG et al.	N-D, L- γ -Glutamyl-Anilid
ORLOWSKI	γ -L-Glutamyl-p-Nitroanilid
KULHÁNEK und DIMOV	γ -L-Glutamyl- α -Naphthylamid und Glycylglycin

Das Ergebnis eines Vergleiches der angegebenen Substrate erbrachte damals (1966) bei Glycylglycin als Co-Substrat die größten Anwendungsmöglichkeiten für die Zukunft (6).

Erstmalig wurde die γ -Glutamyl-Transpeptidase 1960 von SZECEKLIK für die Leberdiagnostik empfohlen, 1961 von ORLOWSKI im Serum nachgewiesen.

1963 an der 1. Medizinischen Universitätsklinik in Wien bei einem über die Enzymdiagnostik abgehaltenen Colloquium als wertvolle Erweiterung des Enzymmusters vorgestellt, fand die γ -GT mit der Entwicklung eines einfachen kinetischen Testes als Bestimmungsmethode Anwendung in der Routinediagnostik.

Als Überwiegend membrangebundenes Enzym kommt die γ -GT in vielen parenchymatösen Organen vor. Nennenswerte Aktivitäten finden sich in der Niere, in wesentlich geringerer Aktivität in Pankreas, Leber, Milz und Dünndarmschleimhaut. Obwohl die γ -GT in den Tubuluszellen der Niere die 12-fache Aktivität wie im Pankreas und die 25-fache wie in der Leber besitzt, beschränkt sich das klinische Anwendungsgebiet der γ -GT-Bestimmung im Serum bisher fast ausschließlich auf die Erkrankungen der Leber und Gallenwege.

2. PROBLEMSTELLUNG

Es herrscht keine einheitliche Meinung darüber, ob man den Bromsulfaleintest als Parameter der Parenchymschädigung ansehen und somit den durch kinetische Meßmethoden bestimmten Exkretionsenzymen LAP, AP und γ -GT gleich- bzw. die Bromsulfaleinclearance als quantitative Methode den Enzymbestimmungen gegenüberstellen kann (23).

Aufgrund der zahlreichen Fehlermöglichkeiten, Gefahren und Komplikationen, die diese Leberfunktionsprobe mit sich bringt, hat man ein Verfahren gesucht, diesen Test durch einen anderen zu ersetzen, der ihm ebenbürtig war in

1. der technischen Einfachheit der Bestimmungsmethode
2. der Organspezifität
3. der Selektivität für den vorliegenden pathogenetischen Mechanismus der Lebererkrankung
4. der Empfindlichkeit

Um die Forderungen, die an die Leberdiagnostik gestellt werden, zu erfüllen:

1. Differentialdiagnose des Ikterus
2. Feststellen einer Leberschädigung
3. Erkennen der Art dieser Schädigung
4. Hinweise auf das Stadium und die Aktivität einer Lebererkrankung
5. Aussagen über das Ausmaß der Funktionsstörung und bei wiederholter Kontrolle der Werte über Krankheitsverlauf, Therapie und Prognose (23).

werden folgende Verfahren angewandt:

1. Klinische Befunde (einschließlich Anamnese)
2. Laborchemische Untersuchungen
3. Szintigraphie, Röntgenuntersuchung
4. Histologische Auswertung nach Leberblindpunktion

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, die Überlegenheit der γ -GT gegenüber anderen Transaminasen zu festigen und die Absetzung des Bromthaleintestes als ein der γ -GT unterlegenes Verfahren bei akuter Virushepatitis zu begründen, um damit die Aussage einzelner Arbeiten in der Literatur bestätigt zu finden (21).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Erschließung der Patienten

Während eines Zeitraumes von zehn Monaten (vom 1. November 1972 bis zum 31. August 1973) wurden die Seren von 50 Patienten, die in der Infektionsabteilung der Medizinischen Klinik und Poliklinik im Klinikum Westend stationär wegen einer akuten Virushepatitis behandelt worden waren, untersucht und wöchentlich kontrolliert (Tab. 1).

	weibl.	in %	männl.	in %	insges.	in %
Geschlechterverteilung	20	40	30	60	50	100
Alter	16-72		14-71		14-72	
unter 15			1	2	1	2
15-24	5	10	8	16	13	26
25-34	5	10	10	20	15	30
35-44	2	4	6	12	8	16
45-54	5	10	3	6	8	16
Über 55	3	6	2	4	5	10

Tab. 1 : Krankengut

Die Untersuchungen stützten sich

auf den klinischen Befund und den Verlauf,
auf die histologische Untersuchung nach Leberblindpunktion,
auf das Verhalten der Transaminasen GOT und GPT, der cholestase-
anzeigenden Enzyme AP, LAP und γ -GT,
der Bilirubin-Bestimmung,
dem Quicktest und
der Bromsulphalein-Funktionsprüfung.

Abkürzungen: AP Alkalische Phosphatase
GOT Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT Glutamat-Pyruvat-Transaminase
LAP Leucin-Aminpeptidase
NAD Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
NADH reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid
nm 10^{-9} m

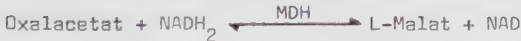
- U Die Aktivität eines Enzyms wird ausgedrückt durch die Einheit U (unit). Eine Einheit ist die Enzymmenge, die unter möglichst optimalen Meßbedingungen 1 u Mol Substrat in 1 Min. umsetzt.
- TPZ Thromboplastinzeit (nach Quick)

3.2. Methoden

Bestimmung der Transaminasen durch kinetische Tests:

1. GOT

Man läßt das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und Aspartat einwirken. Das entstehende Oxalacetat wird enzymatisch in Gegenwart von Malathenhydrogenase (MDH) durch NADH_2 zu Malat umgesetzt:

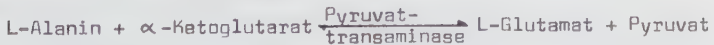


Der NADH_2 -Schwund pro Minute, der der Transaminaseaktivität direkt proportional ist, wird bei 366, 340 oder 334 nm als Extinktionsabnahme ΔE im Eppendorf-Photometer (Temperatur 25°C) gemessen.

Die Methode lehnt sich an die Angaben von A. KARMEN et al (25, 15) an.

2. GPT

Einwirkung des zu untersuchenden Serums auf Ketoglutarat und Alanin in gepufferter Lösung: das dabei entstehende Pyruvat wird in der gekoppelten, durch Lactat-Dehydrogenase (LDH) katalysierten Indikatorreaktion bestimmt:



NADH_2 ist Meßgröße und aufgrund seiner Absorption bei 366, 340 oder 334 nm ebenso leicht zu bestimmen wie die GOT. Anlehnung an die Angaben von F. WRÓBLEWSKI und J.S. LADUE (6a).

3. AP

p-Nitrophenylphosphat wird durch Phosphatasen in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. Die freigesetzte p-Nitrophenol-Menge ist der Phosphatase-Aktivität proportional und kann als Extinktionsänderung pro Zeiteinheit bei 405 nm gemessen werden.

p-Nitrophenylphosphat Phosphatasen p-Nitrophenol + Phosphat

Ausführung nach HAUSAMEN, T.U., R. HELGER, W. RICK und W. GROSS (10).

4. LAP

Da die Relationen der Spaltung von L-Leucin- β -naphthylamid und L-Leucin-p-nitranilid durch die Leucin-Arylamidase praktisch identisch sind, ersetzt man L-Leucin- β -naphthylamid durch das einfacher zu verarbeitende Substrat L-Leucin-p-nitranilid. Dieses wird durch die LAP in Leucin und p-Nitranilin gespalten.

L-Leucin-p-nitranilid $\xrightleftharpoons{\text{LAP}}$ L-Leucin + p-Nitranilin

Die freiwerdende p-Nitranilin-Menge ist proportional der LAP-Aktivität und kann kinetisch bei 405 nm registriert werden. Bestimmt wird nach der von SZASZ (53) beschriebenen Technik.

5. γ -GT

Die γ -Glutamyl-Transpeptidase katalysiert die Übertragung einer γ -Glutamylgruppe auf ein Peptid oder eine Aminosäure, wobei sie den Glutamyl-Rest von γ -Glutamyl-p-nitranilid auf Glycylglycin überträgt. Das dabei freigesetzte p-Nitranilin ist der γ -GT-Aktivität proportional.

γ -Glutamyl-p-nitranilid $\xrightarrow{\gamma\text{-GT}}$ Glycylglycin + p-Nitranilin

Die Extinktionszunahme $\Delta E/\text{min.}$ kann am Eppendorf-Photometer abgelesen werden.

Meßbedingungen: Wellenlänge 405 nm, Glasküvette: 1 cm Schichtdicke, Temperatur: 25°C, Messung gegen Luft.

Als Kontrollserum wurde PRECILIP (Boehringer) verwendet.

Methode: Anlehnung an die Angaben von G. SZASZ (46).

Eine Aufbewahrung des hämolysefreien Serums bei -20°C (Kühltruhe) über längere Zeit hat sich nicht bewährt, da die γ -GT-Aktivität bei einer Kontrolle nach 2 Monaten über die Hälfte abgenommen hat.

6. Bilirubin

Gesamt-Bilirubin wird im Serum durch Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure nach Zusatz von Coffein bestimmt. Azobilirubin, das dabei entsteht, kann photometrisch nach Zugabe von Tartrat-Lösung bei 578 nm gemessen werden, da seine Farbintensität proportional der Bilirubinkonzentration ist.

Direktes Bilirubin wird ohne Coffeinzusatz mit diazotierter Sulfanilsäure gekuppelt und die Intensität der entstehenden Farbe bei 546 nm gemessen.

Methode nach L. JENDRASSIK und P. GRÖF.

Für die Messungen 1-6 wurden BIOCHEMICA Test-Kombinationen Boehringer Mannheim verwandt.

7. Bromsulfaleintest

Bestimmung der absoluten Bromsulfaleinkonzentration nach 60 Minuten in mg/ 100 ml Serum.

Die Untersuchung wurde möglichst an nüchternen, ruhenden Patienten ausgeführt, dessen Gewicht zur Errechnung der Injektionsmenge bestimmt wird.

Aus einer Kubitalvene werden unter leichter Stauung etwa 5 ml Blut für den Leerwert mit einer Braunüle entnommen. Danach Injektion von 5 mg (= 0,1 ml) Bromsulfalein (Bromthalein) pro kg Körpergewicht in die Kubitalvene desselben Armes in etwa 30 Sekunden.

Nach 60 Minuten: Blutentnahme aus dem anderen Arm.

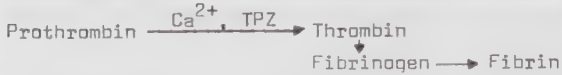
Die Messung der Extinktion im Photometer bei einer Wellenlänge von 578 nm erfolgt nach 15-minütigem Zentrifugieren bei 3500 Umdrehungen.

8. Thromboplastinzeit nach Quick (TPZ)

Aus dem komplizierten System der Blutgerinnung:

Prothrombin wird mit Hilfe von Thromboplastin (= Thrombokinase)

in Gegenwart von Ca^{2+} -Ionen in Thrombin umgewandelt, das die Bildung des Fibrins aus Fibrinogen katalysiert.



Ausführung: Man setzt Citratplasma Gewebsthrombokinase (zur Ausschaltung der Blutthrombokinase) und Calciumionen zu. Unter Citratplasma versteht man den Überstand nach Zentrifugieren bei ca. 1500 g von einem Gemisch aus 9 Teilen Blut und 1 Teil Natriumcitratlösung.

Die Zeit von der Thrombokinase- CaCl_2 -Zugabe bis zur Gerinnung wird gestoppt und aus den Meßwerten der Verdünnungsreihe eine Eichkurve erstellt.

Automatisierung des Verfahrens durch ein sogenanntes Koagulometer.

Die Leberblindpunktion wurde bei 42 der insgesamt 50 Patienten gegen Ende der ersten bzw. während der zweiten Woche ihres stationären Aufenthaltes - unter Berücksichtigung des Quick-Wertes - durchgeführt, wobei die histologische Auswertung folgende Ergebnisse erbrachte:

Art der Schädigung	Anzahl	in % (ca.)
Parenchymschaden - leicht bis regressiv	8	19
Entzündung im Periportalfeld	5	12
Einzelzellnekrosen	3	7
intrahep. Cholestase	5	12
Verfettung	2	5
Kombination der Einzel-schädigungen	4	9,5

Tab. 2 : Histologische Auswertung der Leberblindpunktionen

3.3. Eigene Ergebnisse

3.3.1. Normalbereiche

GOT	4 - 12 mU/ml	SCHMIDT, E. u. F.W. (1963)
GPT	5 - 12 mU/ml	SCHMIDT, E. u. F.W. (1963)
AP	12 - 30 mU/ml	WALTER, S.J. u. R. GLÜCKNER (1964)
LAP	8 - 22 mU/ml	NAGEL et al. (1964)
γ -GT	männl.: 6 - 28 mU/ml weibl.: 4 - 18 mU/ml	G. SZASZ
Bilirubin Gesamt-B.	bis 1 mg/100 ml	SHERLOCK (1951)
direktes B.	bis 0,25 mg/100 ml	
Bromsulfalein (BSP)	bis 0,20 mg/100 ml	M. KESSESL, F.A. u. PEZOLD (1957)
TPZ	70 - 100 %	

3.3.2. Korrelation der γ -GT zu anderen Enzymen und zum Bromthaleintest

Die Überprüfung der Werte erfolgte bei der Aufnahme und wurde wöchentlich einmal bis zur Entlassung wiederholt. Der Krankenhausaufenthalt betrug durchschnittlich 7 Wochen, wobei sich die minimale Verweildauer auf 3 Wochen, die maximale auf 12 Wochen erstreckte.

12 Patienten waren wegen einer andersartigen Primärerkrankung eingeliefert bzw. die Diagnose während ihres Aufenthaltes um eine zusätzliche Schädigung anderer Art erweitert worden, was sich bei 4 Erkrankten auf die Dauer ihrer stationären Behandlung auswirkte.

Das Hepatitis B-Antigen (HB_sAg) fiel bei 24 (49 %) Patienten positiv aus, wobei 9 (18 %) Frauen und 15 (30 %) Männer betroffen waren.

Ein Vergleich der Exkretionsenzyme γ -GT, LAP, AP und Gesamt-bilirubin zeigte, daß die Aktivität der γ -GT ebenso wie die der AP in allen Seren (50 = 100 %) erhöht war. Der Anteil pathologischer Werte bei LAP und Gesamt-Bilirubin belief sich auf 92 % (46 Seren).

Die Aktivitäten der γ -GT und das Gesamt-Bilirubin reagieren am empfindlichsten (Tab. 3):

Bei 22 % bzw. 17 % der Fälle mit erhöhter Aktivität lagen die Werte über dem 4-fachen der oberen Grenze der Norm, bei 54 % bzw. 69,5 % über dem 6-fachen. Während die LAP über das 4-fache nicht hinauskam, überschritt die AP mit 14 % das 4-fache, mit 8 % das 6-fache der oberen Grenze der Norm. Die Höchstwerte lagen bei der LAP um das 3-fache, bei der AP um das 13-fache, die γ -GT steigerte sich auf das 34-fache und das Gesamt-Bilirubin gar auf das 36-fache der oberen Grenze der Norm.

	γ -GT		LAP		AP		G.-B.	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
insgesamt erhöht	50	100	46	100	50	100	46	100
Ausmaß der Erhöhung:								
1-2 fach	4	8	35	76	10	20	3	6,5
2-4 fach	8	16	11	24	29	58	3	6,5
4-6 fach	11	22	-	-	7	14	8	17
6 fach	27	54	-	-	4	8	32	69,5

Tab. 3 : Relativer Anstieg der γ -GT, LAP, AP und des Gesamt-Bilirubin als das Vielfache der oberen Grenze der Norm.

Die Aktivität der Transaminasen GOT und GPT war in allen 50 Serien erhöht. Sie reagierten äußerst empfindlich:

Die GOT übertraf in 2 % das 4-fache, in 96 % das 6-fache der oberen Grenze der Norm, während die GPT in 98 % das 6-fache überschritt (Tab. 4). Höchstwerte ergaben bei der GOT das 137-fache, bei der GPT das 123-fache der oberen Grenze der Norm.

	GOT		GPT	
	Nr.	%	Nr.	%
insgesamt erhöht	50	100	50	100
Ausmaß der Erhöhung:				
1-2 fach	1	2	-	-
2-4 fach	-	-	1	2
4-6 fach	1	2	-	-
6 fach	48	96	49	98

Tab. 4 : Relativer Anstieg der GOT und GPT, angegeben im Vielfachen der oberen Grenze der Norm.

Daraus folgt (Tab. 5 und 6):

γ -GT, LAP, AP und Gesamt-Bilirubin erhöht	42 Patienten
γ -GT, LAP, AP erhöht, Gesamt-B. normal	46 Patienten
γ -GT, AP und Gesamt-B. erhöht, LAP normal	46 Patienten

Tab. 5 : Korrelation der cholestase-anzeigenden Enzyme γ -GT, LAP, AP und Gesamt-Bilirubin.

γ -GT erhöht	LAP normal	Bilirubin normal
1-2 fach	1	1
2-4 fach	1	-
4-6 fach	1	1
> 6 fach	1	2
insgesamt	4	4

Tab. 6 : Anzahl der Patienten mit normaler Aktivität von LAP und AP bei pathologischen γ -GT-Werten.

Der mittlere Anstieg bei der γ -GT: das 7-fache des oberen Normwertes

LAP: das 2-fache
 AP: das 4-fache
 G.-B.: das 9-fache
 GOT: das 37-fache
 GPT: das 38-fache

Die Beziehungen der Enzyme untereinander demonstriert das entsprechende Enzymmuster für die einzelnen Krankheitswochen vom Tag der Aufnahme an.

3.3.3. Einlieferung in die Klinik

Die Aktivität der γ -GT war bei unseren Patienten in allen Fällen und um das 1-34-fache (22-615 mU/ml) erhöht, wobei diese Werte für 39 Seren (= 78 %) den höchsten Anstieg im Ablauf des Krankheitsgeschehens darstellten.

Bei der LAP beschränkte sich der Anteil pathologischer Werte auf 39 Seren (= 78 %), die das 2,5-fache der oberen Grenze der Norm nicht überschritten (13-55 mU/ml). In 16 Fällen (= 32 %) erschien dies als höchster Anstieg. 11 Seren (= 22 %) imponierten mit Normalwerten.

Die alkalische Phosphatase erhöhte sich in 49 der 50 Fälle (= 98 %) um das 1-13-fache (35-390 mU/ml); für 29 Seren (= 58 %) die Höchstwerte.

In 46 Fällen (= 92 %) fiel das Gesamt-Bilirubin pathologisch aus und war um das 32-fache (0,4-32 mg/100 ml) erhöht. 33 Patienten (= 66 %) bedeutete dies den höchsten Anstieg.

Die Aktivitäten der Transaminasen GOT und GPT erhöhten sich um das 137- bzw. 123-fache (17-1650 bzw. 31-1480 mU/ml) und wiesen in 36 (= 72 %) bzw. 38 (= 76 %) Fällen einen höchsten Anstieg auf.

Der DeRitis-Quotient GOT/GPT betrug in 32 Fällen weniger als 1, in 18 mehr als 1; die daraus berechnete Querschnittszahl ergibt 0,95.

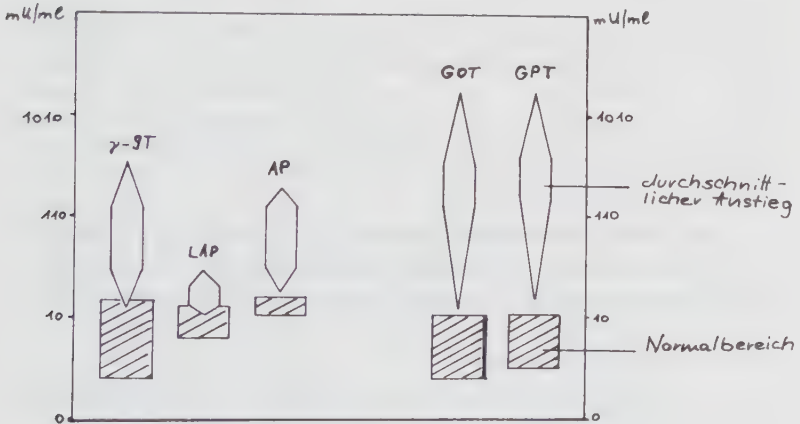


Abb. 1 : Enzymmuster am ersten Tag des Klinikaufenthaltes

3.3.4. Verlauf

In der 1. Woche erhöhte sich die Aktivität der γ -GT bis zum 29-fachen der oberen Grenze der Norm (18-525 mU/ml), darunter 4 Seren (= 8 %) mit höchstem Anstieg. Bei 3 Patienten (= 6 %) pendelten sich Normalwerte ein, die in 2 Fällen (= 4 %) bis zur Entlassung im Normbereich blieben, während ein Patient die Klinik nach der 4. Woche mit einem Anstieg der γ -GT auf das 1,6-fache der oberen Grenze der Norm verließ.

Die höchsten Anstiege für 3 Seren (= 6 %) lagen in der 2. Woche bei Aktivitäten bis zum 12-fachen (11-229 mU/ml) der oberen Grenze der Norm. In 3 Fällen (= 6 %) traten zu diesem Zeitpunkt Normalwerte auf, die konstant blieben.

Die 3. Woche brachte Anstiege bis zum 8-fachen (14-188 mU/ml) und einem Serum (= 2 %) den Höchstwert. Eine Patientin wurde mit einer leicht pathologischen γ -GT entlassen.

In der 4. und 5. Woche gab es 3 maximale Anstiege (= 6%), während die restlichen Seren deutliche Aktivitätsabfälle verzeichneten.

Bei der Leucin-Aminopeptidase zeigte die 1. Woche eine Erhöhung der Aktivität auf das 3-fache der oberen Grenze der Norm (9-65 mU/ml). In 10 Fällen (= 40 %) wurde der Höchstwert erreicht, während von den 13 Seren (= 26 %), die die Normalwerte nicht überschritten, nur 4 (= 8 %) im gesamten Krankheitsverlauf nicht pathologisch entarteteten.

Bei den Fällen mit erhöhter Aktivität streuten sich die Werte in der 2. Woche bis zum 2,2-fachen der oberen Grenze der Norm (10 - 48 mU/ml). Die Zahl der erstmalig erreichten Höchstwerte sank auf 8 (= 16 %). Normalanstiege fand man in 10 Seren, von denen 4 (= 8 %) diese Werte hielten.

In der 3. Woche beschränkten sich die Erhöhungen auf das 2-fache (10-45 mU/ml). Immerhin stiegen erst jetzt 6 Seren (= 12 %) zu ihrer höchsten Aktivität an; in 13 Fällen trafen Normalwerte auf, die in 4 Fällen (= 8 %) unter der pathologischen Schwelle blieben.

Im weiteren Verlauf konnten noch in 8 Seren (= 16 %) höchste Anstiege verzeichnet werden, verstreut auf die 4. bis 11. Woche.

Die alkalische Phosphatase sank in der 1. Woche auf das 10-fache der oberen Grenze der Norm (7-300 mU/ml), wobei in diesem Bereich für 12 Patienten (= 24 %) die Höchstwerte lagen. Die Aktivitäten von 3 Seren sanken unter 30 mU/ml, jedoch bedeutete das nur in einem Fall (= 2 %) eine endgültige Abnahme.

In den beiden folgenden Wochen konnte ein weiterer Abstieg bei Fällen mit erhöhter Aktivität auf das 8- bzw. 7,3-fache der ope-

ren Grenze der Norm (20-240 bzw. 13-220 mU/ml) beobachtet werden. Die 2. Woche brachte Höchstwerte bei 7 Fällen (= 14 %). Ein Serum (= 2 %) normalisierte sich in der 3. Woche.

Einzige Ausnahmen in den nun fallenden Aktivitäten stellten je ein Serum mit maximalem Anstieg (= 4 %) in der 5. und 6. Woche dar.

Das Gesamt-Bilirubin, mit Grenzwerten in der 1. Woche bis zum 24,6-fachen (0,6-24,6 mg/100 ml) der oberen Grenze der Norm, zeichnete sich in 9 Seren (= 18 %) durch höchste Werte aus. Keine pathologischen Ergebnisse konnten in 6 Fällen nachgewiesen werden, von denen 2 (= 4 %) bereits in den Normalbereich zurückgefallen waren, bei 4 Patienten sich jedoch während der Dauer des Klinikaufenthaltes keine erhöhten Aktivitäten andeuteten.

Die Messungen der 2. Woche ergaben Anstiege bis zum 36-fachen der oberen Grenze der Norm, die in der 3. Woche auf das 19-fache sanken und sich von da an kontinuierlich erniedrigten. Erstere (Woche) ergab 3 Höchstwerte (= 6%) und 2 Seren (= 4 %), die sich auf dem Normalniveau befanden, letztere wies nur in einem Fall (= 2 %) ein Maximum, jedoch 4 Normalwerte (= 8 %) auf.

Von den Transaminasen GOT und GPT wurden in der 1. Woche Grenzwerte vom 81 bzw. 74-fachen der oberen Grenze der Norm (12-975 bzw. 13-890 mU/ml) gewonnen, die in 11 bzw. 6 Fällen (= 22 bzw. 12 %) Höchstanstiege aufwiesen. In 2 bzw. einem Fall (= 4 bzw. 2 %) trat eine dauernde Normalisierung ein.

Die 2. Woche brachte Anstiege auf das 107- bzw. 68-fache (9-1280 bzw. 9-820 mU/ml), die sich lediglich auf die in beiden Enzymen aufgetretenen Höchstwerte (je 2 = 4 %) beziehen. In allen anderen Seren war eine Reduzierung der erhöhten Aktivitäten zu erkennen; bei 3 bzw. einem Patienten (= 6 bzw. 2 %) führte dies zu einer andauernden Regulierung der Werte.

Die Anstiegsrate der 3. Woche mit einem bzw. 3 Höchstwert(en) (= 2 bzw. 6 %) sank auf das 26- bzw. 23-fache (9-312 bzw. 7-273 mU/ml) der oberen Grenze der Norm und bewegt sich für 4 bzw. 2

Patienten (= 8 bzw. 4 %) im Gesunden. Eine maximale Erhöhung der Aktivität (= 2 %) trat in der 4. Woche auf.

Der DeRitis-Quotient bot mit den Werten: 0,83-0,82-0,81
(1. - 2. - 3. Woche)
eine absteigende Tendenz.

	γ -GT		LAP		AP		G.-B.		GOT		GPT	
	Z	%	Z	%	Z	%	Z	%	Z	%	Z	%
Aufnahme	39	78	16	32	29	58	33	66	36	72	38	76
1. Woche	2	4	13	26	1	2	2	4	2	4	1	2
	4	8	10	20	12	24	9	18	11	22	6	12
2. Woche	3	6	4	8			2	4	3	6	1	2
	3	6	8	16	7	14	3	6	2	4	2	4
3. Woche			4	8	1	2	4	8	4	8	2	4
	1	2	6	12			1	2	1	2	3	6
4.-11. Woche	3	6	8	16	2	4					1	2

Normal(isierung) ☒ höchster Anstieg ☐ Z = Anzahl

Tab. 7 : Vergleich der Enzymanstiege anhand von 50 Seren
im Zeitraum von 3 Wochen

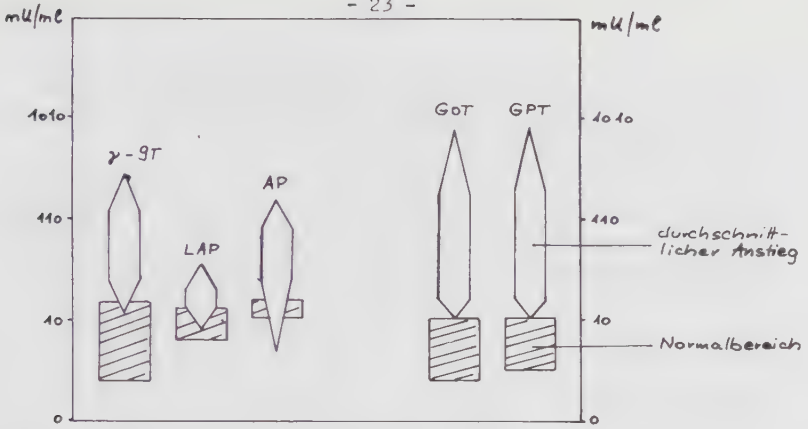


Abb. 2 : Enzymmuster der 1. Woche

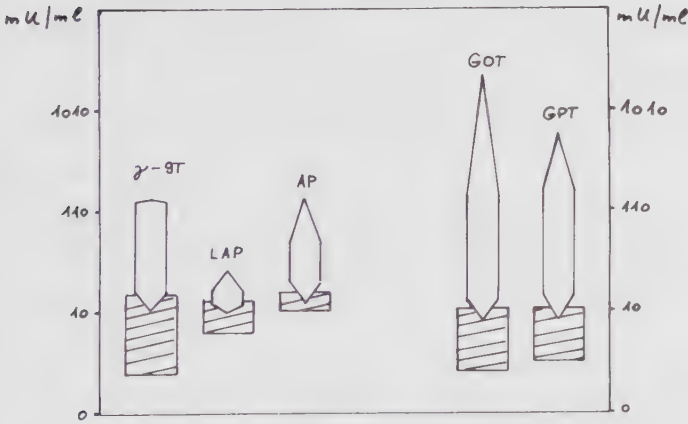


Abb. 3 : Enzymmuster der 2. Woche

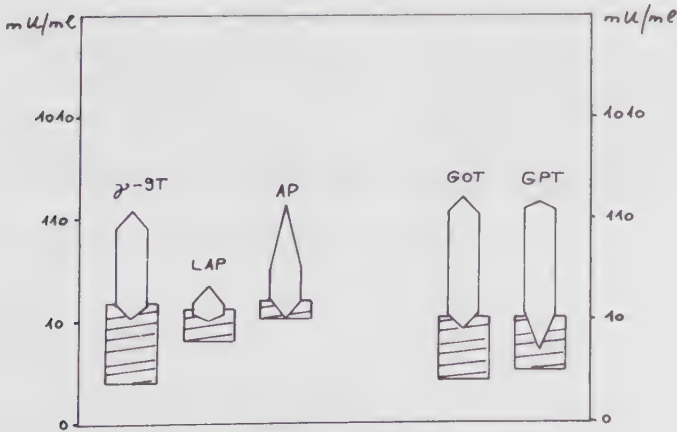


Abb. 4 : Enzymmuster der 3. Woche

Zur Vervollständigung der Leber-Diagnostik wurde die synthetische Leistung der Leber anhand der Thromboplastinzeit (Quick-Wert) überprüft:

Bei 14 (28 %) Patienten erniedrigte sich die TPZ im Verlauf der Erkrankung unter 70 %. Die tiefsten Werte lagen bei 52 % (2 Patienten), die 4 nächst höheren zwischen 54 und 56 % und die 8 dem Normbereich am nächsten kommenden zwischen 60 und 64 %.

3.3.5 Entlassung

Enzymvergleich

Die γ -GT-Aktivität normalisierte sich in 22 der 50 Seren (= 44%). 28 Patienten (= 56 %) wurden mit einer 1-4,3-fachen Erhöhung (20-121 mU/ml) entlassen, die sich in 3 Fällen (= 6 %) auf den Anstieg der γ -GT beschränkte. Im Gegensatz zum G.-8. und zu den Exkretionsenzymen LAP und AP, die mit Ausnahme des Gesamt-Bilirubins die pathologische Schwelle nur leicht überschritten, waren die Werte von 7 Seren über das 2-fache erhöht.

In den 13 Fällen (= 26 %) mit gesteigerter Aktivität erreichte die LAP das 1-2-fache der oberen Grenze der Norm (24-36 mU/ml) und blieb damit unter der Zahl krankhafter Ausfälle bei der AP, die mit 25 Werten (= 50 %) eine 1-2-fache Erhöhung (32-116 mU/ml) erfuhr.

Das Gesamt-Bilirubin, in 4 Fällen (= 8 %) einziger Indikator eines nicht abgeschlossenen Prozesses, erzielte bei 20 Patienten (= 40%) eine 1-2,7-fache Erhöhung (-2,7 mg/100 ml).

Der Unterschied zwischen den Transaminasen GOT und GPT bestand in einer geringfügigen Erweiterung nicht reduzierter Aktivitätserhöhungen zugunsten der GOT mit 12 gegenüber 9 Anstiegen (= 24 % zu 18 %). Die Erhöhungen lagen sowohl bei der GOT als auch bei der GPT um das 1-2-fache, abgesehen von insgesamt 3 aus der Serie fallenden, mäßig bis stark erhöhten Werten (14--109 bzw. 14-166 mU/ml).

	γ -GT		LAP		AP		G.-B.		GOT		GPT	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
insgesamt erhöht	28	56	13	26	25	50	20	40	12	24	9	18
Ausmaß der Erhöhung: 1-2-fach	21	42	13	26	25	50	15	30	11	22	7	14
2-3-fach	5	10	-	-	-	-	5	10	-	-	-	-
3-4-fach	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2
4-5-fach	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6-fach	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2	1	2

Tab. 8 : Entlassungswerte der Exkretionsenzyme

γ -GT, LAP, AP, des G.-B. und der Transaminasen GOT und GPT als das Vielfache der oberen Grenze der Norm

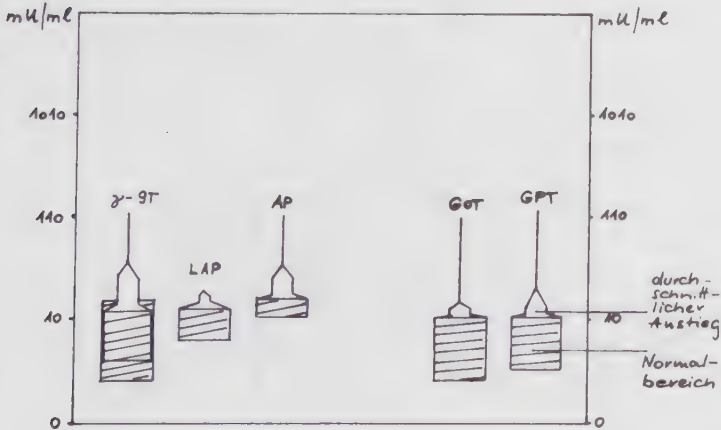


Abb. 5 : Enzymmuster bei der Entlassung

Enzymkombinationen, die bei der Entlassung auftraten:

a) mit der γ -GT (Tab. 9):

		G.-B.	2	Zahl der Fälle				
LAP		G.-B.	2					
LAP	AP	G.-B.	1					
	AP	G.-B.	5	AP				
		-GT						
	GPT	1		GOT				
		1		GOT	AP			
		2		GOT	AP	G.-B.		
		1		GOT	AP	G.-B.	AP	
		2		GOT	AP	G.-B.	GPT	LAP
		2		GOT	AP		GPT	LAP

b) ohne die γ -GT (Tab. 10):

LAP		1	G.-B.	
	GOT	GPT		
AP		1	AP	
LAP	AP	1	AP	LAP
	LAP	1	AP	
	Zahl der Fälle			

Vergleichsuntersuchung: Bromsulphalein - γ -Glutamyl-Transpeptidase

Zur bzw. kurz vor der Entlassung wurde der Bromsulphaleintest in 32 Fällen (= 64 %) durchgeführt. Bezüglich der Normwerte, zeigte er bei 5 Patienten (32 = 100 %, 5 = 15,6 %) eine Übereinstimmung mit der γ -GT-Aktivität. In 8 Seren (= 25 %) wurden Erhöhungen der γ -GT vermerkt ohne entsprechende Reaktionen der Bromsulphalein-Probe, sie blieb normal. Immerhin diente letztere in 4 Fällen (= 12,5 %) als einziger Indikator eines noch andauernden Prozesses. Waren sowohl die γ -GT als auch die Bromsulphaleinretention pathologisch ausgefallen, so entstanden in 2 Fällen (= 6,2 %) gleiche Relationen zum Vielfachen der oberen Grenze der Norm; bei 4 Patienten (= 12,5 %) hatte der γ -GT-Test, in 9 Fällen (= 28,2 %) die BSP-Probe größere Aussagekraft.

	γ -GT		BSP	
	Nr.	%	Nr.	%
insgesamt erhöht	23	71,9	19	59,4
Ausmaß der Erhöhung: 1-2-fach	13	40,6	7	21,9
2-3-fach	6	18,8	3	9,4
3-4-fach	2	6,25	5	15,6
4-5-fach	2	6,25	1	3,1
5-8-fach			3	9,4

Tab. 11 : Relativer Anstieg von Entlassungswerten der γ -GT und des Bromthalein-Testes (BSP) als das Vielfache der oberen Grenze der Norm

			32	100		
		γ -GT	Z	%	BSP	
		normal	5	15,6	normal	
		normal	4	12,5	erhöht	2 1-2-fach 1 2-3-fach 1 4-5-fach
5 1-2-fach 2 2-3-fach 1 3-4-fach		erhöht	8	25	normal	
		gleich erhöht	2	6,2	gleich erhöht	
3 2-3-fach 1 4-5-fach		stärker erhöht	4	12,5	erhöht	1-2-fach 1-2-fach
1-2-fach 1-2-fach 2-3-fach 3-4-fach 1-2-fach 4-5-fach		erhöht	9	28,2	stärker erhöht	1 2-3-fach 3 3-4-fach 2 3-4-fach 1 5-6-fach 1 6-7-fach 1 7-8-fach

Tab. 12 : Die γ -GT- und Bromthalein-Reaktionen im untersuchten Krankengut bei der Entlassung

3.3.6. Nachuntersuchungen

Enzymvergleich

In 17 Fällen (= 34 %) konnten Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden, die sich durch die Bestimmung der γ -GT, der alkalischen Phosphatase, des Gesamt-Bilirubins sowie der Transaminasen GOT und GPT auszeichneten.

Verifiziert wurden die Tests bei 9 Patienten 2-6 Wochen nach ihrer Entlassung. Es ergab sich folgendes Bild: 4 Seren boten nach einem Zeitraum von 4-6 Wochen völlig normale Ergebnisse; in 2 Fällen wurden diese durch einen leichten Anstieg der AP (1-2-fach) modifiziert; in einem Fall durch eine Erhöhung des Gesamt-Biliru-

bins auf das 2-fache der oberen Grenze der Norm. Die Veränderungen der γ -GT-Aktivität der restlichen beiden Seren auf das 1-2 bzw. 3-4-fache, 2-3 Wochen nach der klinischen Ausheilung, gingen mit einem Anstieg der AP auf das 1-2-fache einher.

Nach 2 Monaten brachten 5 Untersuchungen 3 unauffällige Seren. Bei einem Patienten erhöhte sich die AP auf das 1,2-fache; bei einem anderen auf das 1,5-fache, kombiniert mit einem 1,1-fachen Anstieg der γ -GT-Aktivität.

Ein Vergleich der 3 Seren, die nach 3 Monaten kontrolliert wurden, zeigte den bei 2 Patienten aufgetretenen Anstieg der AP auf das 1-2-fache, in einem Fall verbunden mit einer 7-fachen Erhöhung der γ -GT; der andere Patient, der bereits zum zweiten Mal untersucht wurde, konnte die damalige Erhöhung der γ -GT (3 Wochen nach Entlassung) nicht wiederholen.

Lag die Manifestation der Virushepatitis 5 Monate und länger zurück, so imponierte nur noch einer von den 5 untersuchten Fällen mit erhöhten Werten, die sich auf die cholestase-anzeigenden Enzyme AP (1,2-fach) und γ -GT (1,4-fach) beschränkten. Für die 4 restlichen Seren, deren zweite Kontrolle dies darstellte, hatte sich ein vorhergegangener Anstieg der AP in 2 Fällen normalisiert.

Vergleichsuntersuchung:

Bromsulfalein-Enzyme (einschließlich γ -GT).

Den um die BSP-retention erweiterten Routinekontrollen unterzogen sich 31 Patienten (= 62 %), 11 (= 22 %) von diesen zweimal, davon 3 (= 6 %) ein drittes Mal.

Eine Woche nach dem Klinikaufenthalt konnte bei den 3 getesteten Seren in keinem Fall eine völlige Normalisierung bestätigt werden. Während bei einem Patienten die BSP-Probe, die γ -GT, die AP und das Gesamt-Bilirubin pathologisch entarteteten, begnügten sich die beiden anderen Fälle mit gesteigerter AP und/oder BSP. Die nach 4 Monaten erfolgte Kontrolle brachte in den letztgenannten Fällen eine Erniedrigung, jedoch keine vollkommene Normalisierung der BSP-retention und ein einmaliges Absinken der alkalischen Phosphatase in den Normbereich.

In 3 der 4 nach einer weiteren Woche getesteten Seren fanden sich auf das 1-2-fache der oberen Grenze der Norm gestiegene Bromsulfaleinwerte, die bei der nächsten Untersuchung verschwunden waren, doch traten sie in einem Fall bei einer 3. Überprüfung der Leberwerte erneut auf. Die γ -GT und die AP kletterten nur in einem Serum über die Normgrenze. Letztere fiel noch 4 Monate später erhöht aus, während erstere bereits nach einem Monat abgefallen war.

3 Wochen lag die Entlassung bei 4 Patienten zurück, die sich zu diesem Zeitpunkt ambulant untersuchen ließen. Ein Fall schien ausgeheilt, was die beiden darauffolgenden Tests bestätigten. Der Anstieg der AP und der Bromsulfaleinkonzentration bei einem weiteren Patienten konnte bei der nächsten Kontrolluntersuchung nicht mehr nachgewiesen werden. Mit einem Wert von 165 mU/ml lag die AP im 3. Serum als einziges Enzym im Pathologischen. GOT-, GPT- und AP-Erhöhungen begleiteten den letzten Fall, der bei der 5 Monatskontrolle um BSP- und γ -GT-Anstiege erweitert wurde. Ebenso wie bei vorausgegangenen Untersuchungen zeigte sich auch in 2 der 3 nach 6 Wochen getesteten Seren, daß sich leichte Anstiege der BSP-clearance in späteren Untersuchungen nicht fortzusetzen pflegten. Die alkalische Phosphatase stieg in 2 Fällen auf das 1-2-fache an und blieb in einem Fall erhöht.

Von den 5 kontrollierten Werten nach 2 Monaten ragt ein Patient heraus, bei dem alle untersuchten Enzyme mit Ausnahme der Gesamt-Bilirubinkonzentration angestiegen waren und sich nach 4 Monaten außer der AP noch gesteigert hatten.

Nachuntersuchungen - 3, 5, 6 und 10 Monate nach der Entlassung - (insgesamt 26 Untersuchungen), für viele Patienten bereits die zweite bzw. dritte Wiederholung, brachten keine neuen Kombinationen. Erwähnenswert: Ein Anstieg der γ -GT-Aktivität verbunden mit einem ebensolchen der AP ohne Erhöhung der Bromthaleinretention.

	γ -GT	BSP	AP	G.-B.
1.	2-3-fach	2-3-fach	1-2-fach	1-2-fach
2.	2-3-fach	2-fach		1-2-fach
3.			2-fach	
4.		1-2-fach		
5.	2-3-fach		1-2-fach	
6.		1-2-fach	2-3-fach	
7.			1-2-fach	

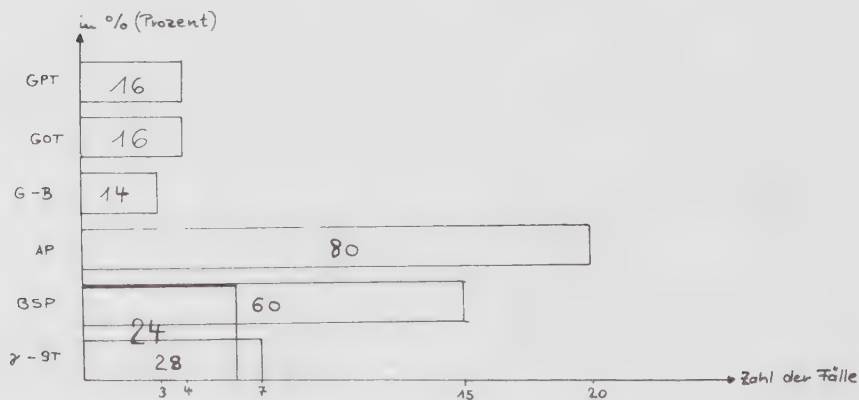
Tab. 13 : Einmalige Nachuntersuchungen bei vorausgegangener Virushepatitis in 20 Fällen. 13 Mal fielen sämtliche Werte normal aus, die Transaminasen GOT und GPT blieben stets im Bereich der Norm.

	1. Kontrolle			2. Kontrolle			3. Kontrolle		
	1-6 Wochen nach Entlassung			2-6 Monate nach Entlassung			5-6 Monate nach Entlassung		
	γ -GT	BSP	GOT, GPT AP, G.-B.	γ -GT	BSP	GOT, GPT AP, G.-B.	γ -GT	BSP	GOT, GPT AP, G.-B.
1.		1-2-f.	AP: 1-2-f.			AP: 1-2-f.			
2.			AP: 1-2-f.						
3.			GOT: 1-2-f. GPT: 1-2-f. AP: 1-2-f.	3-4-f.	2-3-f.	GOT: 4-5-f. GPT: 7-8-f. AP: 1-2-f.			
4.		2-3-f.	AP: 1-2-f.		1-2-f.				
5.			AP: 1-2-f.			AP: 1-2-f.		1-2-f.	AP: 1-2-f.
6.	1-2-f.	2-3-f.	AP: 1-2-f.			AP: 1-2-f.		1-2-f.	AP: 1-2-f.
7.		1-2-f.							
8.						G.-B.: 1-2-f.			
9.				2-3-f.	1-2-f.	GOT: 1-2-f. GPT: 1-2-f. AP: 1-2-f.	2-3-f.	2-3-f.	GOT: 1-2-f. GPT: 1-2-f. AP: 1-2-f.
10.		1-2-f.	AP: 1-2-f.						

Tab. 14 : Nachuntersuchungen von 11 Fällen mit mindestens 2 Kontrollen nach akuter Virushepatitis (in einem Fall traten bei der 3. Kontrolle keine pathologischen Werte mehr auf)

Folgende Kombinationen traten auf:

G.-B. → in 1 Serum erhöht
 G.-B. γ -GT BSP AP → in 1 Serum erhöht
 G.-B. γ -GT BSP → in 1 Serum erhöht
 γ -GT BSP AP GOT GPT → in 3 Seren erhöht
 γ -GT AP → in 1 Serum erhöht
 BSP → in 3 Seren erhöht
 BSP AP → in 6 Seren erhöht
 AP → in 7 Seren erhöht
 AP GOT GPT → in 1 Serum erhöht



Tab. 15 : Erhöhung bei Nachuntersuchungen mit
 BSP-Kontrolle in 25 Fällen

4. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Normalbereiche der Fermente unterscheiden sich bei den mit den gleichen Methoden arbeitenden Autoren nur geringfügig. Für die γ -Glutamyl-Transpeptidase gilt dies jedoch nur bedingt, da die vor 1966 erschienenen Arbeiten auf GOLDBARG, ORLOWSKI (58, 18) und andere zurückgehen, die mit synthetischen Substraten arbeiteten. Nach 1969 basieren vergleichbare Untersuchungen auf den Ergebnissen von SZASZ (46), die neben anderen von MAYR (29) bestätigt wurden.

G. SZASZ, P. ROSENTHAL und W. FRITZSCHE (50) errechnen einen Anstieg der γ -Glutamyl-Transpeptidase und der Arylamidase in sämtlichen Fällen und einen pathologischen Ausfall der alkalischen Phosphatase mit Ausnahme von zwei Fällen bei Einlieferung in die Klinik. Die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Werte bewegen sich zwischen dem 2,5- und 21-fachen der oberen Grenze der Norm, während die anderen beiden Enzyme das 3-fache nicht überschreiten. Im Gegensatz zu KUNTZ (23), der von einem weniger starken und verzögerten Ansprechen der γ -Glutamyl-Transpeptidase berichtet, konnten obige Angaben durch die vorliegenden Ergebnisse bestätigt werden. Die Arylamidase zeigte sich in immerhin 78 % bis zum 2,5-fachen und die alkalische Phosphatase in 98 % um das 1- bis 13-fache der oberen Grenze der Norm erhöht.

Im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit, bei der die γ -Glutamyl-Transpeptidase einen relativen Anstieg auf das 7-fache der oberen Grenze der Norm in allen Fällen ebenso wie die alkalische Phosphatase, bei einer Erhöhung auf das 4-fache, die Leucin-Aminopeptidase einen 92 %igen Anteil pathologischer Werte - der relative Anstieg betrug das 2-fache - erreichten, konnten R. SCHLAEGER, R. SCHENZER und R. KATTERMANN in 6 % (γ -Glutamyl-Transpeptidase) bzw. 35 % (alkalische Phosphatase) der Fälle keine Erhöhung feststellen(38). Die γ -Glutamyl-Transpeptidase stieg bei der Hälfte aller Patienten auf das 5-fache der oberen Norm, während die anderen beiden Enzyme keine derartigen Erhöhungen aufwiesen.

Alle diskutierten Literaturangaben beziehen sich auf Untersuchungen bei akuter Virushepatitis.

Eine Arbeitsgruppe in Boston (37) bestätigte eine Aktivitätserhöhung der γ -Glutamyl-Transpeptidase in sämtlichen untersuchten Seren. Auch GIŁINSKI (9) fand Normalwerte nur selten und deutlich höher gelegene Anstiege der γ -Glutamyl-Transpeptidase als der Leucin-Aminopeptidase. Während MAYR (23) von einer 2- bis 10-fachen Erhöhung in allen Fällen schreibt, gibt SCHMIDT (41) ein Mittel von 100 U/l an, "... was einem Fünftel bis einem Zehntel der Transaminasen-Aktivitäten entspricht." SZECZEKLIK (55) fand bei 20 erkrankten Patienten eine durchschnittliche Steigerung auf das 6-fache, mit Ausnahme eines Patienten, der Normalwerte aufwies und 4 anderen, deren Aktivitäten den Normalbereich nur wenig übertrafen.

Anhand einer Untersuchung von 13 Fällen veröffentlichte W.L.W. JACOBS Ergebnisse (14), die in der ersten Krankheitswoche eine 2,5- bis 11-fache Steigerung der γ -Glutamyl-Transpeptidase verbunden mit einer 100 %igen Erhöhung anzeigen. Bei 10 Patienten erhöhten sich die Aktivitäten auf das 2,5- bis 6-fache, in zwei Fällen auf das 7- bis 9-fache und einmal sogar auf das 11-fache der oberen Grenze der Norm. Normalwerte und solche, die nur leicht über der pathologischen Schwelle lagen, konnten dort nicht gefunden werden, hatten sich hier jedoch bei 12 Patienten bereits eingependelt. Vergleichbare Erhöhungen gelten für die alkalische Phosphatase mit Werten zwischen dem 1- und 2,5-fachen und für die Glutamat-Pyruvat-Transaminase, deren Aktivitätserhöhungen bei 11 Patienten zwischen dem 10- und 100-fachen lagen.

Die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität normalisierte sich nur ausnahmsweise schon drei Wochen nach Krankheitsbeginn. Die meisten Fälle zeigen auch nach sechs Wochen noch erhöhte Werte, die jedoch eine deutliche Aktivitätsabnahme verzeichnen: Stiegen die pathologischen Seren in der ersten Woche noch auf das 29-fache, so fielen sie in der 2. Woche auf das 12-fache, schließlich auf das 8-fache ab. Die letzte Untersuchung zeigt 22 der 50 Seren im Normalbereich, 28 Patienten werden mit einer 1- bis 4,3-fachen Erhöhung entlassen, davon 7 mit Anstiegen über das 2-fache der oberen Grenze der Norm.

G. SZASZ, P. ROSENTHAL und W. FRITZSCHE (50) kommen aufgrund ihrer Testergebnisse zu ähnlichen Resultaten. Sie fanden zum Zeitpunkt der Entlassung in je 17 der insgesamt 26 Fälle entweder die γ -Glutamyl-Transpeptidase oder die LAP-Aktivität noch leicht bis mäßig erhöht, bei 14 beide zugleich. Dies konnte hier bei 7 Patienten festgestellt werden, während die Leucin-Aminopeptidase in insgesamt 13 Fällen eine gesteigerte Aktivität erreichte.

L. VILLA (58), der bei 7 von 25 untersuchten Patienten eine erhöhte Aktivitätskonzentration fand, als die anderen Enzyme längst normal waren, folgerte daraus, daß die γ -Glutamyl-Transpeptidase ein verspätetes Maximum und dadurch eine länger andauernde Erhöhung besäße. Letzteres kann durch unsere Ergebnisse und Veröffentlichungen zahlreicher Autoren bestätigt werden (40, 18, 41, 55, 61); ersteres wird anhand von Zahlen über höchste Anstiege (auch S. 22), die nach der Aufnahme in die Klinik rapide abnahmen, widerlegt. Zwar steigt die γ -Glutamyl-Transpeptidase nicht selten im Laufe der Erkrankung noch an und bildet ein Plateau, in dessen Höhe sie sich für längere oder kürzere Zeit bewegt (auch SCHMIDT), doch stellen die drei maximalen Anstiege in der 4. und 5. Woche Ausnahmen dar, da sie mit Begleiterkrankungen (Cholelithiasis, Drogenabusus) verbunden waren. Einen Widerspruch dazu bildet die Aussage von W.L.W. JACOBS (14). Er spricht von einer verzögerten Einstellung normaler Werte der γ -Glutamyl-Transpeptidase auf 7 bzw. 9 Wochen bei 2 Patienten und einer vorzeitigen Normalisierung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase in diesen Fällen, was durch aufgetretene Zusatz Erkrankungen erklärt wird (Cholezystopathie, Diabetes mellitus, essentielle Hypertonie). In drei Fällen ging die Transaminase erst eine Woche nach der γ -Glutamyl-Transpeptidase unter die pathologische Schwelle zurück. Wie JACOBS zujibt, unterscheidet er sich mit diesen Ergebnissen von denen anderer Autoren, die den diagnostischen Wert der Transaminasen nicht unterschätzen, jedoch als sensibelsten Indikator der Ausheilung die γ -Glutamyl-Transpeptidase und nicht die Glutamat-Pyruvat-Transaminase ansehen (40, 18, 23, 41, 55, 28, 56, 43, 44).

F. KOKOT, J. KUSKA und J. MARASZEK (19) - sie hatten ein Krankengut von ebenfalls 50 Patienten beobachtet - stellten fest: ".... daß die mittlere γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität, im Gegensatz zu GOT und GPT, bis zur 6. Krankheitswoche praktisch unverändert bleibt, also bis zu einem Zeitpunkt, wo die Übrigen Tests sich entweder normalisieren oder eine evidente Besserung aufweisen. Erst in der 7. Krankheitswoche wird ein Abfall der γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität bemerkbar. In 75 % aller beobachteten Fälle fand man eine sich nicht ändernde oder sogar im Ansteigen begriffene γ -GT-Aktivität zu einem Zeitpunkt, wo alle anderen Parameter eine Normalisierungstendenz aufwiesen." Der Unterschied zwischen den Transaminasen besteht bei der Entlassung in einer Erweiterung nicht reduzierter Aktivitätserhöhungen zugunsten der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase mit 12 gegenüber 9 Anstiegen. Die Steigerungen zeigen das 1- bis 2-fache an, ausgenommen sind ein bzw. zwei Fälle, denen entsprechend hohe γ -Glutamyl-Transpeptidase-Werte gegenüberstehen. 5 mal ist sowohl die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase als auch die Glutamat-Pyruvat-Transaminase angestiegen.

Bei 15 von insgesamt 33 untersuchten Fällen fand G. SZASZ (50) die Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase und/oder GPT leicht erhöht.

F. KOKOT entdeckte keine Korrelation zwischen der GOT- und der GPT-Aktivität, dem Bilirubinspiegel und dem klinischen Zustand der Kranken einerseits und der γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität andererseits. E. KUNTZ konnte keine Wechselbeziehung zwischen der alkalischen Phosphatase und dem Bilirubin nachweisen. E. SZCZEKLIK stellte weder einen Zusammenhang zwischen der Aktivität der γ -Glutamyl-Transpeptidase und der Schwere des Krankheitsbildes fest noch zwischen dieser und dem Grad des Bilirubinanstieges. Eine Verbindung zum Verlauf und der Schwere der Erkrankung und der γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität wird ebenso abgestritten wie eine erhöhte Steigerung in der akuten Phase und eine Parallele zwischen der Abnahme des Enzyms und der Rekonvaleszenz.

Diese Ausführungen können mit einer Einschränkung übernommen werden, die die γ -GT-Erhöhung und ihre Beziehung zur Krankheit betrifft. Nach obigen Berechnungen (Tabellen 7 und 8) nimmt die γ -GT-Aktivität mit dem Heilungsprozeß langsamer ab als andere Enzyme, deshalb treten noch zu einem Zeitpunkt erhöhte Werte auf, da andere Reaktionen schon lange aussagelos geworden sind (auch 28, 56).

K.F. ARONSEN, A. HANSON und B. NOSSLIN (4) trennen eine Virushepatitis von einem Verschlüßikterus unter Verwendung der alkalischen Phosphatase, der Glutamat-Pyruvat-Transaminase und der γ -Glutamyl-Transpeptidase. Die Kombination GPT/ γ -GT erlaubt nach ihrer Aussage eine nahezu völlige Unterscheidung, wobei die γ -Glutamyl-Transpeptidase ein besseres Differenzierungsenzym als die alkalische Phosphatase abgebe.

Der Bromthalein-Test wurde in 32 Fällen zur bzw. kurz vor der Entlassung durchgeführt. Ihm steht die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Bestimmung als Alternativuntersuchung gegenüber. Zwar wird die Möglichkeit der Differenzierung zwischen der Bromsulfalein-Clearance und der Enzymbestimmung in Frage gestellt, da der Ausfall der Belastungsprobe nicht allein eine Funktion der Parenchymzellen, sondern z. B. auch von der Durchblutung des Organs abhängig ist (34), dennoch gibt der Autor zu, daß man eine gute Übereinstimmung zwischen Werten der "quantitativen" Messungen und den Enzymen fand. Dies war zu erwarten, denn die γ -Glutamyl-Transpeptidase ist ein überwiegend membrangebundenes exkretorisches Zellenzym und entspricht damit der Bromsulfalein-Probe, die bei Leberparenchymschädigungen mit Störung der exkretorischen Funktion die höchste Treffsicherheit aufweist (23). Nicht nur der technische Aufwand zur Bestimmung der Bromsulfalein-Retention, sondern auch seine zum Teil folgenschweren Nachteile und Nebenwirkungen machen es statthaft, seine Ablösung zu fordern: So ist das exakte Ergebnis durch technische Fehler beeinflusbar: Dosis und Testzeit müssen streng eingehalten werden. Verunreinigung der Blutproben mit Bromthalein, Fehler bei der Feststellung des Körpergewichtes und Hämolyse der

Blutproben können ein falsches Ergebnis zur Folge haben. Eine hochgradige Adipositas kann einen stark pathologischen Ausfall der Retention vortäuschen, da die Korrelation von Körpergewicht und Plasmavolumen verschoben ist (26). Ein Ikterus über 2 mg% Gesamtbilirubin liefert unbrauchbare Testergebnisse (57, 16), ebenso die Anwendung bei Fieber. Nach einer Kontrastmitteldarstellung der Gallenwege muß mit einer erhöhten Clearance gerechnet werden (13). Venenreizung und Thrombophlebitis kommen vor. Bei allergischen Patienten sollte der Test nicht oder nur unter Glucocorticoidschutz durchgeführt werden (26). Die im Analysengang liegenden, unvermeidbaren Fehlermöglichkeiten können einen Serum-Bromthaleingehalt von mindestens 0,05 mg% vortäuschen (45).

Autoren	Jahr der Veröffentlich.	Anzahl d. Fälle	Literatur-Verzeichn.	Enzym-Anstieg
E. SZCZEKLIK M. ORLOWSKI A. SZEWCZUK	1961	20	(55)	γ -GT: 95 %
A. RUTENBURG J.A. GOLDBERG E.P. PINEDA	1963	40	(37)	γ -GT: 100 %
K. GIBINSKI R. SZATON J. MARASZEK	1963	25	(9)	γ -GT: 100 % LAP : 100 %
F. KOKOT J. KUSKA J. MARASZEK	1963	50	(18)	bei Normalisierung von GOT, GPT, Biliru- bin: γ -GT: 75 %
L. VILLA N. DIOGUARDI A. AGOSTONI G. IDEO R. STABILINI	1966	25	(58)	bei Entlassung: γ -GT: 21 %
G. SZASZ P. ROSENTHAL W. FRITZSCHE	1969	33	(50)	γ -GT: 100 % LAP : 100 % bei Entlassung: γ -GT: oder LAP: 68% γ -GT: und LAP: 56% γ -GT; LAP, GOT, GPT: 60%
R. SCHLAEGER R. SCHENZER R. KATTERMANN	1972	17	(38)	γ -GT: 94 % LAP : 100 % AP : 65 %
K. MAYR	1973	53	(28)	γ -GT: 100 %

Tab. 16 : Daten vergleichbarer Untersuchungen bei akuter Virushepatitis

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die Seren von 50 Patienten, die sich wegen einer akuten Virushepatitis in unserer stationären Behandlung befanden, anhand vergleichender Bestimmungen der γ -Glutamyl-Transpeptidase, der Leucin-Aminopeptidase, der alkalischen Phosphatase, des Gesamtbilirubins und der Transaminasen GOT und GPT getestet und wöchentlich kontrolliert.

Zum Zeitpunkt der klinischen Ausheilung wurde den Enzymen die Bromsulfalein-Probe als Alternativuntersuchung gegenübergestellt und in 32 Fällen durchgeführt.

17 Patienten unterzogen sich einer Nachuntersuchung ohne Auswertung der Bromthalein-Clearance. In 32 Fällen konnten die Ergebnisse um die BSP-Retention erweitert werden, davon bei 11 Patienten ein zweites Mal, von diesen wiederum in 3 Fällen zum dritten Mal.

Die Untersuchungen ergaben:

1. Zu Beginn der Erkrankung waren bei sämtlichen Fällen die Aktivitäten der γ -Glutamyl-Transpeptidase, der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen GOT und GPT erhöht.

2. Mit 39 maximalen Anstiegen bei Aufnahme in die Klinik, übertrugen die γ -GT-Werte diejenigen der alkalischen Phosphatase, der Leucin-Aminopeptidase und des Gesamtbilirubins, die, bis zur dritten Woche, die Leucin-Aminopeptidase ausgenommen, mit einer größeren Anzahl von Höchstwerten aufwarteten, in dieser Reihenfolge abnehmend.

3. Die Leucin-Aminopeptidase blieb neben der γ -Glutamyl-Transpeptidase das Enzym, das während der Erkrankung die prozentual stärksten Anstiege zeigte (12, 19).

4. Bei der Entlassung stellte die γ -Glutamyltranspeptidase die größte Anzahl pathologischer Erhöhungen, sowohl unter den Enzymen als auch gegenüber der Bromthalein-Retention.

5. Die Kontrolluntersuchungen ergaben eine höher gelegene Anzahl von pathologischen Ausfällen des Bromthalein-Testes als der γ -GT-Aktivität.

6. Daraus folgt: Die γ -Glutamyl-Transpeptidase ist als Indikator für den Ausheilungsprozeß geeignet. Bei Nachuntersuchungen der akuten Virushepatitis erlaubt das Enzymmuster aus alkalischer Phosphatase, γ -Glutamyl-Transpeptidase, den Transaminasen GOT und GPT und dem Bromsulfalein-Test eine größere Treffsicherheit als die γ -Glutamyl-Transpeptidase alleine (12, 19).

6. LITERATURNACHWEIS

1. ALBERT, Z.,
ORLOWSKI, M.,
SZEWCZUK, A.: Histochemical Demonstration of Gamma-Glu-
tamyl-Transpeptidase
Nature 191, 767-768, 1961
2. ALBERT, Z.,
RZUCIDLO, Z.,
STARZYK, H.: Comparative biochemical and histochemical
studies on the activity of gamma-glutamyl-
transpeptidase in the organs of fetuses,
newborns and adult rats
Acta histochem. 37, 34-39, 1970
3. ALEXANDER, M.,
RAETTING, H.: Infektionsfibel
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1968, 102-109
4. ARONSEN, K.F.,
HANSON, A.,
NOSSLIN, B.: The Value of γ -glutamyl Transpeptidase in
Differentiating Viral Hepatitis from Ob-
structive Jaundice
Acta Chir. Scand. 130, 92-99, 1965
5. BARTELS, H.,
KLEIST v., D.: Der diagnostische Wert der Aktivitätsbe-
stimmung der γ -Glutamyl-Transpeptidase
im Serum
Machr. Kinderheilk. 119, 334-336, 1971
6. DIMOV, D.M.,
KULHANEK, V.: Comparison Of Four Methods For The Estima-
tion Of γ -Glutamyl-Transpeptidase Activi-
ty in Biological Fluids
Clin. Chim. Acta 16, 271-277, 1967
7. DOOR, Dr.,
KAMMERAAT, G.,
KLINISCH-CHEMICUS: Serum gamma-glutamyl transpeptidase: een
gevoelige indicator van hepatobiliaire
aandoeningen
Ned. Tijdschr. Geneesk. 114, 1814-1816, 1970
8. EHNERT, W.: Was ist die γ -GT wirklich wert?
Selecta 12, 1176-1178, 1975
9. GIBIŃSKI, K.,
SZATON, R.,
MARASZEK, J.: Evaluation of Gamma-Glutamyltranspeptidase
and Leucylaminopeptidase Determination in
Internal Diseases
Gastroenterologia 99, 237-246, 1963
10. HAUSAMEN, T.U.,
HELGER, R.,
RICK, W.,
GROSS, W.: Optimal conditions for the determination
of serum alkaline phosphatase by a new
kinetic method
Clin. Chim. Acta 15, 241, 1967

11. HENNECKE A.,
KÖNIG, K.J.: Zur Vergleichbarkeit verschiedener Modifikationen des Bromsulfalein-Tests
Deutsche Med. Wschr. 98, 934-937, 1973
12. HENNING, H.,
BRAUN v., H.H.,
LÜDERS, C.J.,
PROBST, P.: Gamma-Glutamyltranspeptidase in der Diagnostik chronischer Leberkrankheiten
Diagnostik 7, 732-736, 1974
13. HOENSCH, H.,
FUCHS, H.F.: Diagnostische Röntgenabteilung der Med. Universitätsklinik - Bromsulfalein-Test und Röntgenkontrastmittel
Deutsche Med. Wochenschr. 49, 2374-2375, 1973
14. JACOBS, W.L.W.: γ -Glutamyl-Transpeptidase in Diseases of the Liver, Cardiovascular System and Diabetes Mellitus
Clin. Chim. Acta 38, 419-434, 1972
15. KARMEN, A.: J. clin. Invest. 34, 131-133, 1955
16. KATTERMANN, R.: Bromsulfalein oder γ -Glutamyl-Transpeptidase
DMW 48, 2318 (1973)
17. KLEY, R.,
KLEY, S.: Serum- γ -Glutamyl-Transpeptidase, Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase und Australia (SH)-Antigen-Antikörper-Bestimmung bei der Auswahl von Blutspendern
Deutsche Med. Wschr. 98, 1646-1651, 1973
18. KOKOT, F.,
KUSKA, J.,
MARASZEK, J.: Die Bedeutung der γ -Glutamyl-Transpeptidase in der klinischen Diagnostik
Zschr. inn. Med. 18, 851-856, 1963
19. KOKOT, F.,
SLEDZINSKI, Z.: Die γ -Glutamyltransferase (-GT)
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 8, 374-384, 1974
20. KOKOT, F.,
KUSKA, J.: Heterogenity of Serum γ -Glutamyl-Transpeptidase in Different Internal Diseases Studied by Starch Gel Elektrophoresis and Sephadex Filtration
Enzym. biol. clin. 9, 59-67, 1968
21. KRESBACH, E.,
THURNHER, H.: Das Verhalten der Gamma-Glutamyl-Transpeptidase bei hepatobiliären Erkrankungen
Wiener Med. Wochenschrift 16, 253-258, 1973

22. KUHLMANN, H.,
RIEGEL, P.K.: Ein Beitrag zur Bewertung des Bromthalein-
tests unter Berücksichtigung der gezielten
Leberpunktion
Med. Klin. 59, 1924, 1956
23. KUNTZ, E.: Aktuelle laborchemische Leberfunktions-
diagnostik
Münch. med. Wschr. 114, 830-835, 1972
24. KOKOT, F.,
KUSKA, J.: Über die Bedeutung der Isoenzyme der γ -Glu-
tamyl-Transpeptidase in der klinischen
Diagnostik
Clinica Chimica Acta 11, 118-121, 1965
25. KARMEN, A.,
et al.: J. clin. Invest. 34, 126, 1955
26. LINDNER, H.: Diagnose der Leber- und Gallenwegserkran-
kungen mit dem Bromsulphaleintest
Dtsch. med. Wschr. 35, 1557-1561, 1966
27. LUKASIK, S.,
RICHTERICH, R.,
COLUMBO, J.-P.: Der diagnostische Wert der alkalischen Phos-
phatase, der Leucinaminopeptidase und der
 γ -Glutamyl-Transpeptidase bei Erkrankungen
der Gallenwege
Schweizerische Med. Wschr. 98, 81-83, 1968
28. MAYR, K.: Die γ -Glutamyltranspeptidase in der klini-
schen Diagnose
Wiener klin. Wschr. 85, 83-87, 1973
29. MAYR, K.: Normalbereich und diagnostischer Wert der
 γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im
Serum
Wiener Med. Wschr. 25, 26, 393-394, 1972
30. MIYAZAKI, S.,
OKUMARA, M.: Change of Serum γ -Glutamyl-Transpeptidase
Level and Isoenzym Pattern in Hepatobiliary
Pancreatic Disease
Clin. Chim. Acta 40, 193-197, 1972
31. NAFTALIN, L.,
CHILD, V.J.,
MORLEY, D.A.: Observations on the Site of Origin of Serum
 γ -Glutamyl-Transpeptidase
Clin. Chim. Acta 26, 297-300, 1969
32. PEZOLD, F.A.,
NEESSEL, M.: Der Bromsulphaleintest. Ausführung, Brauch-
barkeit, Begrenzung
Ärztl. Wschr. 12, 956, 1957

33. PEZOLD, F.A.,
KESSEL, M.: Der Bromsulphaleintest in der Leberdiagnostik. Untersuchungen, Methodik und klinische Brauchbarkeit.
Dtsch. Arch. klin. Med. 204, 518, 1957
34. PREISIG, R.: Panel-Diskussion zum Thema: Heutiger Stand der Enzymdiagnostik in der Gastro- und Hepatologie
Schweiz. med. Wschr. 99, 526-528, 1969
35. RONCHI, G.,
IDEO, G.: Sephadex Gel Filtration of γ -Glutamyl-Transpeptidase, Alkaline Phosphatase and Leucine Aminopeptidase in the Serum of Patients Affected by Various Liver Diseases
Z. Klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 211-214, 1972
36. ROSALKI, S.B.,
RAU, D.: Serum γ -Glutamyl-Transpeptidase Activity in Alcoholism
Clin. Chim. Acta 39, 41-47, 1972
37. RUTENBERG, A.M.,
GOLDBARG, J.A.,
PINED, E.P.: Serum γ -Glutamyl Transpeptidase Activity in Hepatobiliary Pancreatic Diseases
Gastroenterology 45, 43-49, 1963
38. SCHLAEGER, R.,
SCHENZER, R.,
KATTERMANN, R.: Serum-Gamma-Glutamylpeptidase bei hepato-biliären Erkrankungen
Med. Klin. 67, 521-526, 1972
39. SCHMIDT, E.: γ -Glutamyl-Transpeptidase
Dtsch. med. Wschr. 97, 584, 1972
40. SCHMIDT, E.,
SCHMIDT, F.W.: Enzymdiagnostik der Lebererkrankungen
Schweiz. Med. Wschr. 99, 514-521, 1969
41. SCHMIDT, E.,
SCHMIDT, F.W.: γ -Glutamyl-Transpeptidase
Dtsch. Med. Wschr. 98, 1572-1578, 1973
42. SCHMIDT, E.,
SCHMIDT, F.W.: Aspekte der Enzymdiagnostik
Sonderdruck von Boehringer Mannheim
43. SCHMIDT, E.,
SCHMIDT, F.W.,
ORTMANS, H.,
EIGENBERG, K.: Chronisch-aggressive und chronisch-persistierende Hepatitis: γ -Glutamyl-Transpeptidase
Diagnostik 8, 334, 1974
44. SCHMIDT, E.: γ -Glutamyl-Transferase und Transaminasen
DMW 14, 713, 1975

45. SÜDHOF, H.,
KUHLMANN, H.,
RIEGEL, P.: Zur Methodik und Bewertung des Bromthaleintestes
Die Med. Welt 23, 1075-1078, 1961
46. SZASZ, G.: A Kinetic Photometric Method for Serum γ -Glutamyl-Transpeptidase
Clin. Chem. 15, 124-136, 1969
47. SZASZ, G.: Klinisch-chemische Verlaufskontrolle chronischer Lebererkrankungen
Diagnostik 5, 62-65, 1972
48. SZASZ, G.: γ -Glutamyltranspeptidase-Aktivität im Urin
Klin. Chemie u. Klin. Biochemie 8, 1-8, 1970
49. SZASZ, G.,
RAUTENBURG, H.W.: Der Normbereich diagnostisch bedeutsamer Serumenzyme im Kindesalter
Zeitschr. f. Kinderheilk. 111, 233-239, 1971
50. SZASZ, G.,
ROSENTHAL, P.,
FRITZSCHE, W.: Die γ -Glutamyl-Transpeptidase-Aktivität im Serum bei hepatobiliären Erkrankungen
Dtsch. med. Wschr. 38, 1911-1916, 1969
51. SZASZ, G.,
ROSENTHAL, P.,
FRITZSCHE, W.: γ -Glutamyl-Transpeptidase, Leuzinaminopeptidase und alkalische Phosphatase. Ein Vergleich in 3724 Seren
Schweiz. Med. Wschr. 99, 606-608, 1969
52. STALDER, G.A.,
HAENSCH, G.: Hepatitis und Drogenmißbrauch
Dtsch. med. Wschr. 97, 1623-1626, 1972
53. SZASZ, G.: A kinetic photometric method for serum leucine aminopeptidase
Am. J. Clin. Pathol. 47, 607, 1967
54. SZENCZUK, A.,
ORLOWSKI, M.: The use of (N- γ -DL-Glutamyl)-aminonitriles for the colorimetric determination of a specific peptidase in blood serum
Clinica Chimica Acta 5, 680-688, 1960
55. SZCZEKLIK, E.,
ORLOWSKI, M.,
SZENCZUK, A.: Serum γ -Glutamyl Transpeptidase Activity in Liver Disease
Gastroenterology 41, 353-359, 1961

56. TEST-FIBEL: Bestimmung der Aktivität der γ -Glutamyl-Transpeptidase im Serum
Boehringer Mannheim GmbH
57. TEUBNER, K.: Welchen diagnostischen Aussagewert hat der Bromsulphalein-Test?
Dtsch. med. Wschr. 90, 1541-1542, 1965
58. VILLA, L.,
DIOGUARDI, N.,
AGOSTONI, A.,
IDEO, G.,
STABILINI, R.: Prognostic Value of Serum γ -Glutamyl Transpeptidase Activity in Liver Disease
Enzym. biol. clin. 7, 109-114, 1966
59. WEWALKA, F.: Das Enzymbild bei Erkrankungen der Leber
Wien. klin. Wschr. 83, 590-595, 1971
60. WROLEWSKI, F.,
WROLEWSKI, F.W.: Enzym. biol. clin. 3, 1, 1963
61. ZEIN, M.,
DISCOMBE, G.: Serum Gamma-Glutamyl Transpeptidase as a Diagnostic Aid
The Lancet 10, 748-750, 1970
62. ZIMMER, V.: Der Zwei-Farbstoff-Test
Ärztl. Lab. 2, 285, 1956
63. ZIMMER, V.: Der Zwei-Farbstoff-Test
Medizinische, 1838, 1957

Abschließend möchte ich Frau Prof. Dr. med. Meta Alexander
für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Ferner danke ich besonders allen Schwestern der Station 14 a
im Klinikum Westend, die mir bei der Beschaffung der Serien
hilfreich zur Seite standen.

LEBENS LAUF

Am 2. Februar 1949 wurde ich als zweites Kind der Eheleute Dr. med. dent. Hans Schicker und Brunhilde Schicker, geb. Harlaß, in Tirschenreuth geboren.

Nach vier Jahren Volksschule trat ich 1959 in das Stiftland-Gymnasium in Tirschenreuth ein, wo ich 1968 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Zum Wintersemester 1968/69 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Humanmedizin auf. Am 17. Februar 1975 beendete ich mit Erfolg die ärztliche Prüfung.

